Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

# ÜBER DIE STABILITÄT VON FETTEMULSIONEN NACH MISCHUNG MIT GLUCOSE UND AMINOSÄUREN IN EINEM MISCHBEUTEL

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

**Kurt Bachtler**

aus Neustadt/Weinstraße

Würzburg, den 09.11.1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

# ÜBER DIE STABILITÄT VON FETTEMULSIONEN NACH MISCHUNG MIT GLUCOSE UND AMINOSÄUREN IN EINEM MISCHBEUTEL

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

**Kurt Bachtler**

aus Neustadt/Weinstraße

Würzburg, den 09.11.1981

| | |
|---|---|
| Referent: | Privatdozent Dr. med. J. Kult |
| Korreferent: | Professor Dr. med. K. Kochsiek |
| Dekan: | Professor Dr. med. K. A. Bushe |

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 12. 1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

# INHALTSVERZEICHNIS


| | Seite |
|---|---|
| I. Einleitung | 1 |
| II. Methoden | 8 |
| III. Ergebnisse | 18 |
| IV. Diskussion | 23 |
| V. Zusammenfassung | 29 |
| VI. Tabellen und Abbildungen | 31 |
| VII. Literaturverzeichnis | 58 |

Meinen Eltern

## I. EINLEITUNG

Obwohl sich die Infusionstherapie erst in den vergangenen zwei Jahrzehnten zu einem bedeutenden therapeutischen Konzept entwickelt hat, ist sie bereits heute ein unentbehrlicher Bestandteil der klinischen Behandlung (13). Dabei ist es einer aufwendigen, von Klinik und Pharmaindustrie getragenen Grundlagen und klinischer Forschung zu verdanken, daß wir uns heute auf eine breite und ausgewogene Produktenpalette von Lösungen stützen können, die es uns erlaubt, eine auf den individuellen Bedarf ausgerichtete Infusionstherapie zu betreiben (13). Neben einfachen Kohlenhydrat- und Elektrolytlösungen, die als Lösungsträger für Medikamente bzw. zum Ersatz von Wasser und Elektrolyten dienen, wurden komplette Nährlösungen für die langfristige Ernährung stoffwechselkranker Patienten entwickelt (8).

Ist die Nahrung nicht aus den bei normaler Ernährung üblichen Nahrungsbestandteilen zusammengesetzt, oder erfolgt die Zufuhr auf anderen als den üblichen Wegen, so spricht man von künstlicher Ernährung (2).

Die Parenterale Ernährung ist nun die extremste Form einer bilanzierten, chemisch definierten Diät (2), die nun den Vorteil bietet, daß sie auf das einzelne Individuum und die speziellen Bedürfnisse abgestimmt werden kann.

Sie erschließt die Möglichkeit der intravenösen Zufuhr des gesamten oder eines Teilbedarfes des Organismus an Nährstoffen.

Entsprechend dem Anteil der intravenösen Ernährung an der Gesamternährung spricht man von partieller (PPE) oder totaler (TPE) parenteraler Ernährung (8).

Die Grundlagen jeder totalen Parenteralen Ernährung bilden die Kenntnisse der biochemischen Prozesse des Intermediärstoffwechsels unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen, wie z. B. Hunger, Postaggressionssyndrom und Urämie (10).

Betrachtet man die Störungen in den hormonellen Regelkreisen bei Niereninsuffizienz bzw. Urämie, so besteht bei diesen Krankheitsbildern ein mehr oder weniger stark ausgeprägter ständiger Stoffwechselstress (10), was wiederum bei mangelnder Nahrungsaufnahme eine Indikation zur partiellen parenteralen Ernährung darstellt.

Beim chronischen Nierenversagen kommt die PE grundsätzlich bei allen Stadien der Erkrankung in Betracht. Nicht nur als komplette parenterale Versorgung, sondern auch zur gezielten Beseitigung spezieller Fehlernährung, wie eine Unterversorgung mit hochwertigen Eiweißen. Bei Dauerdialysepatienten ist sie als komplette Ernährung insbesondere bei Nephrektomie angebracht (9).

Wegen der Umgebung von Verdauung und Resorption können nur die Elementarbausteine der Nährstoffe zugeführt werden: L-Aminosäuren anstelle von Proteinen oder Peptiden, Monosaccaride oder Polyalkohole anstelle von Polysaccariden, Dextrinen und Disaccariden. Lediglich bei Fett können die physiologischen Verhältnisse-Chylomikronen-nicht vollständig erreicht, sondern nur durch entspre-

chende Emulgierung der entsprechenden Triglyceride (Teilchengröße nicht über 1 µm) möglichst weit angenähert werden (2).

Bei Patienten mit akutem Nierenversagen führen Unterbrechung der Eiweiß- und Kalorienzufuhr und streßbedingte Katabolie zu einer Mobilisierung schnell verfügbarer Proteine mit kurzer Halbwertszeit, wie Kult et al. (5) zeigen konnten. Ferner konnte gezeigt werden, daß bei der täglichen Hämodialyse ein Teil der Aminosäuren in das Dialysat verloren gehen.
Nach Kluthe (9) kann grundsätzlich jede Lösung zur Anwendung kommen, die für die Ziele der Aminosäurentherapie bei Niereninsuffizienz geeignet ist, d. h. in besonderem Maße Eigenschaften besitzt, die in Richtung auf eine minimale Produktion toxischer Metabolite des Eiweißstoffwechsels sowie die Erreichung eines optimalen Anabolismus wirksam werden. Für eine optimale Verwertung der applizierten Aminosäuren ist neben einer bedarfsadaptierten Pattern der verwendeten Aminosäurenlösungen und einer Beschränkung der Infusionsgeschwindigkeit auf 0,02-0,03g Stickstoff pro Kg und Stunde eine ausreichende Zufuhr von Kalorienträgern Voraussetzung (9).

Neben der Zufuhr einer Aminosäurenlösung ist eine ausreichende Zufuhr von Energieträgern unerläßlich, sie werden benötigt als Energielieferanten zur Proteinsynthese aus Aminosäuren, außerdem spezifisch zur Deckung des Glucosebedarfes des Gehirns und anderer Gewebe. Neben Glucose stehen für die Parenterale Ernährung die als Glucoseaustauschstoffe zusammengefaßten Substanzen Fruktose, Xylit und Sorbit zur Verfügung (4). Wichtig ist hierbei, daß

die Nichtglucosekohlenhydrate trotz überhöhter Dosierung bei weitgehend normaler Blutglucosekonzentration und scheinbar ohne zusätzliche Insulinsekretion umgesetzt werden (4). Berücksichtigt man weiter, daß bei niereninsuffizienten Patienten eine Glucoseverwertungsstörung besteht, so bieten sich die Nichtglucosekohlenhydrate in der PE an.

Andererseits ist nach Kluthe (9) die klinische Verwendung von Glucoselösungen durchaus praktikabel und wird mit Erfolg gehandhabt. Untersuchungen des Insulin-Glucagon-Quotienten bei Normalpersonen haben ebenfalls gezeigt, daß bei Kombinationen von Aminosäuren und Kohlenhydraten in der PE Glucose das vorteilhafteste Kohlenhydrat ist, da sie den Quotienten am stärksten in Richtung einer anabolen Stoffwechselsituation verschieben (5).

Neben Kohlenhydraten kommt den Fetten die größte Bedeutung als parenteral applizierbare Energiedonatoren zu. Der hohe kalorische Gehalt von Fettemulsionen ermöglicht es, die Nachteile großer Volumina oder hoher Konzentrationen, welche bei Deckung des Energiebedarfes mit Kohlenhydratinfusionen notwendig wären, zu vermeiden (12).

Die Anwendung von intravenös verabreichtem Fett, eine Entwicklung erst der jüngeren Zeit, war in ihrem Anfangsstadium mit schweren Nebenwirkungen verbunden (11).

Das wichtigste war das sog. Überladungssyndrom, das mit Fieber, Hyperlipidämie, Ikterus, gastrointestinalen Blutungen und Anämie in Erscheinung trat. Diese Zwischenfälle wurden aber nur bei den heute nicht mehr im Handel

befindlichen Baumwoll-Saatöl-Emulsionen beobachtet (12).

Seit jedoch Sojabohnenöl verwendet wird (11), traten solche gravierenden Nebenwirkungen nicht mehr auf. Als besonders gravierend galten die Blockierung des RES, Fettablagerungen in der Leber, Thromopenien und Gerinnungsstörungen (12), die aber, wie Scholler und Zittel et al. (3) nachgewiesen haben, nur nach heute nicht mehr im Handel befindlichen Baumwollsaatölemulsionen, nicht aber nach Lipofundin S$^{R}$ und Intralipid$^{R}$ gefunden werden konnten.

Kult et al. konnten anhand der von ihnen erhobenen Befunde nachweisen (10), daß bei der Gabe einer Fettemulsion vom Typ des Intralipid mit keiner wesentlichen Stimulierung der vier Systeme Kalikrein, Gerinnung, Komplement und Properidin gerechnet werden kann, wenn die Dosierung eingehalten, und eine Bolusinfusion vermieden wird.

Um dem Organismus nicht wesentliche Substrate vorzuenthalten, erscheint es sinnvoll, bei der parenteralen Ernährung Fettemulsionen möglichst frühzeitig einzusetzen, um einem sog. Fettsäuremangelsyndrom vorzubeugen (12).

Jeder Patient, der länger als drei Tage parenteral ernährt wird (12), sollte täglich 50-100 g Fett infundiert bekommen, wobei eine Zufuhrrate von 0,1 g/Kg Körpergewicht und Stunde über einen Zeitraum von 12 Stunden angestrebt werden sollte.

Bei der Durchführung der parenteralen Ernährung ist die Wahl des Gefäßzuganges von entscheidener Bedeutung, wenn

Komplikationen von dieser Seite vermieden werden sollen. Für die Wahl des Zugangsweges ist die Art der Lösung und die Dauer der PE bestimmend (8).

Die Infusion hyperosmolarer Lösungen über eine periphere Vene führt innerhalb kürzester Zeit durch die starke Wandreizung zu Entzündungen und Thromophlebitiden, welche durch die Wahl eines zentralen Zuganges weitgehend vermieden werden können, wobei der Zugang über die Vena subclavia der bekannteste und am häufigsten gewählte ist (1). Die Venenverträglichkeit einer Fettemulsion ist, da es sich um eine isotone Lösung handelt, besonders gut.

Führt man eine parenterale Ernährung mit allen drei Grundkomponenten, Glucose, Aminosäuren und Fettemulsion durch, so ergeben sich Probleme durch die einzelnen Komponenten mit unterschiedlichen Infusionsgeschwindigkeiten. Dieses Problem ist dadurch zu lösen, daß man die einzelnen Lösungen in einem Behältnis zusammenmischt und dann infundiert. So wird nicht nur das Problem der Infusionsgeschwindigkeiten gelöst, auch die Überwachungsprobleme von Seiten des Pflegepersonales werden auf ein Minimum verringert, ebenso die Anzahl der Infusionsleitungen und Konnexionen, und somit wiederum die Infektionsgefahr.

Ein weiteres Problem, das im Zusammenhang mit der Anwendung von Infusionslösungen, aber auch durch Zuspritzen und Zumischen von Medikamenten zu Infusionen auftritt, ist die zusätzliche Belastung des Patientenorganismus mit Partikeln (1). Eine Verringerung der Partikelein-

schwemmung kann aber dadurch erreicht werden, daß man ein Mikrofilter in das Infusionssystem einschaltet. Mischt man die einzelnen Komponenten der TPE untereinander, so muß für eine gleichmäßige Durchmischung der verschiedenen Lösungen gesorgt werden.

In der nachfolgenden Arbeit soll nun untersucht werden, inwieweit eine Mischung eines Aminosäurengemisches und einer hochprozentigen Glucoselösung mit einer Fettemulsion unter verschiedenen Lagerungsbedingungen stabil bleibt, d. h. inwieweit unter diesen definierten Bedingungen Veränderungen der Teilchengröße der Fettemulsion auftreten, die zu einer Gefährdung des Patienten führen würden.

## II. METHODEN

Untersucht wurde die galenische Kompatibilität handelsüblicher Fettemulsionen (Intralipid$^{R}$, Lipofundin S$^{R}$) bei der Mischung mit Aminosäuren und Glucoselösungen in einem speziellen Mischbeutel.

### A. Verwendete Originallösungen

Glucose 50 %,Ch 106464 A,500 ml in Glasflaschen (BBM)
Glucose 50 %,Ch810 119 DI,500 ml in PVC-Beutel (Travenol) und Ch 790706 DI
Glucose 70 %,Ch V 11298 ,250 ml in Glasflaschen (BBM)
Aminoplasmal L-10,O.El.,o.Kh,Ch108 570,500 ml in Glasflaschen (BBM)
EAS-Aminomel,Ch 1818731,250 ml in Glasflaschen (Salvia)
Nephroplasmal,Ch 114571 C,250 ml in Glasflaschen (BBM)
Intralipid 20 %,Ch 290 453,100 ml in Glasfl. (Kabi Vitrum)
Lipofundin S 20 % m. Glycerin,Ch 123381,100 ml in Glasflaschen (BBM)

Die Aufbewahrung der Mischemulsionen erfolgte in PVC-Mischbeuteln der Firma Travenol (791 204 B 40) und EVA-Mischbeuteln (BBM-Versuchsmuster).

---

BBM =B.Braun Melsungen AG,Carl-Braun-Str.,3508 Mels.
Kabi Vitrum=Dtsch.Kabi GmbH,Levelingstr.5,8 München 80
Salvia =Salvia-Werk,Fabrikstr.51,6650 Homburg/Saar
Travenol =TravenolGmbH,Nymphenburger Str.1,8 München 2

## B. Herstellung der Mischungen

Die Mischemulsionen wurden unter aseptischen Bedingungen in einem Laminar-Flow-Tischgerät (LF) der Firma Büttner-Schilde-Haas, Typ THL 1.11.1 SAN 90.2922.74, gefertigt.

Die Strömungsgeschwindigkeit dieses LF-querstromgerätes war auf etwa 0,3 m/sec eingestellt, entsprechend einer Rein-Raum-Klasse 100.

Die Infusionslösungen wurden über die dafür vorgesehenen Überleitungssysteme in die Mischbeutel eingebracht, und zwar in einer festgelegten Reihenfolge:

Zuerst wurden die Aminosäuren vorgelegt, dann die Glucoselösungen zugefügt und gemischt. Unter leichtem Schütteln des Mischbeutels erfolgte zum Schluß die Zugabe der Fettemulsion.

Auf diese Weise sollte eine rasche und gleichmäßige Verdünnung der äußeren (wässrigen) Phase der Fettemulsion durch die Aminosäuren-Glucose-Mischung erreicht werden.

## C. Zusammensetzung der geprüften Mischungen

### 1. Zur supplementierenden parenteralen Ernährung

| | |
|---|---|
| A 1 | 500 ml Glucose 50 % (Travenol) |
| | 250 ml EAS + His 7 % (EAS-Salvia) |
| | 100 ml Intralipid 20 % (Kabi-Vitrum) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| B 1 | 500 ml | Glucose 50 % | (BBM) |
| | 250 ml | Nephroplasmal | (BBM) |
| | 100 ml | Lipofundin S 20 % | (BBM) |

2. Zur vollständigen parenteralen Ernährung hyperkatabo-
ler Patienten

| | | | |
|---|---|---|---|
| A 2 | 1000 ml | Glucose 50 % | (Travenol) |
| | 250 ml | EAS + His 7 % | (EAS-Salvia) |
| | 200 ml | Aminoplasmal L-10, o.El.,o.KH. | (BBM) |
| | 100 ml | Intralipid 20 % | (Kabi-Vitrum) |
| B 2 | 1000 ml | Glucose 50 % | (BBM) |
| | 250 ml | Nephroplasmal | (BBM) |
| | 200 ml | Aminoplasmal L-10, o.El.,o.KH | (BBM) |
| | 100 ml | Lipofundin S 20 % | (BBM) |

3. Zur vollständigen parenteralen Ernährung bei Hämodialyse

| | | | |
|---|---|---|---|
| A 3 | 1000 ml | Glucose 50 % | (Travenol) |
| | 250 ml | EAS + His 7 % | (EAS-Salvia) |
| | 500 ml | Aminoplasmal, o.El.,o.KH. | (BBM) |
| | 100 ml | Intralipid 20 % | (Kabi-Vitrum) |
| B 3 | 1000 ml | Glucose 50 % | (BBM) |
| | 250 ml | Nephroplasmal | (BBM) |
| | 500 ml | Aminoplasmal L-10 o.El.,o.KH. | (BBM) |
| | 100 ml | Lipofundin S 20 % | (BBM) |

4. Zur parenteralen Ernährung bei konservativer Therapie der Urämie

| | | |
|---|---|---|
| A 4 | 500 ml Glucose 70 % | (BBM) |
| | 250 ml EAS + His 7 % | (EAS-Salvia) |
| | 100 ml Intralipid 20 % | (Kabi-Vitrum) |
| B 4 | 500 ml Glucose 70 % | (BBM) |
| | 250 ml Nephroplasmal | (BBM) |
| | 100 ml Lipofundin S 20 % | (BBM) |

D. Prüfparameter

1. Reagenzglasprobe

Unmittelbar nach Herstellung einer jeden Mischemulsion wurden jeweils 10,0 ml in ein kalibriertes Reagenzglas pipetiert und mit Parafilm verschlossen.

Nach 48-stündiger Aufbewahrung bei Raumtemperatur (RT) wurde geprüft, ob eine Schichtenbildung aufgetreten war. Die Schichtenbildung (Aufrahmung) ist als Anreicherung emulgierter Fettröpfchen an der Oberfläche definiert; sie gibt sich als weissere (fetthaltigere) Zone zu erkennen. Die Dicke dieser Schicht wurde gemessen.

2. PH-Wert

Die Bestimmung des PH-Wertes erfolgte potentiometrisch mittels Glaselektrode (Digital-PH-Meter E 532,Dt.Methrom).

Hierzu wurden jeweils ca. 5 ml der gut durchmischten Emulsion zu den festgelegten Zeitpunkten (s. Punkt 6) aus der Zuspritzstelle des Mischbeutels entnommen.

Die Eichung des Gerätes wurde jeden Morgen vor den Untersuchungen mit den nachstehenden Eichlösungen vorgenommen.

Pufferlösung PH 4,00 (Merck)
Pufferlösung PH 7,00 (Merck)

3. Makroskopische Prüfung

In den Mischbeuteln selbst wurden Verfärbung, Aufrahmung, Abscheidung von Fetttropfen am Behältermaterial bzw. "Fettaugen" auf der Oberfläche der Emulsion und Ausbildung einer Ölschicht qualitativ untersucht und protokolliert.

4. Mikroskopische Untersuchung

Die mikroskopische Prüfung erfolgte in drei voneinander unabhängig gezogenen Proben pro Mischbeutel.

Zur Probenentnahme dienten sterile Kunststoff-Spritzen (BBM), versehen mit sterilen Einmal-Kanülen (0,90 x 38mm 20 G, BBM). Die Probenentnahme erfolgte durch die Zuspritzstelle des Mischbeutels. Auf gute Durchmischung der Beutel vor der Probenentnahme wurde geachtet.

Jeweils ein Tropfen wurde sofort auf einen Objectträger

aufgebracht, mit einem Deckglas abgedeckt und in Immersionsöl nach DIN 58884 der Firma LEITZ, Wetzlar, bei 1250facher Vergrößerung unter dem Leitz-Mikroskop Dialux, ausgestattet mit Durchlicht-Interferenz-Kontrasteinrichtung T und einem Meßokular betrachtet.

Zur halbquantitativen Auswertung wurde das gesamte Object unter dem Mikroskop nach im Vergleich zur Grundemulsion vergrößerten Fettröpfchen abgesucht. Zur Dokumentation der Befunde diente ein spezielles Untersuchungsprotokoll (s. Tabelle 6).

Unter "Grundemulsion" wird die Gesamtheit der in Bezug auf ihren Durchmesser häufigsten Fettpartikel verstanden.

Als "vermehrt" werden größere Partikel bezeichnet, die in jedem Bildausschnitt in höherer, nicht auf Anhieb feststellbarer Anzahl zu finden sind.

Der Begriff "vereinzelt" wird auf vergrößerte Partikel angewandt, die praktisch in jedem Bildausschnitt in geringer, sofort überschaubarer Anzahl vorkommen, während "nachweisbare" Partikel nur in einigen wenigen Bildausschnitten zu beobachten sein dürfen.

Die mikroskopischen Befunde wurden in jeweils charakteristischen Bildausschnitten fotographisch dokumentiert (durch Mikroblitzaufnahmen mit Megablitz 212 der Firma METZ).

Diese Fotographien dienten zur Bestimmung der Partikel-

durchmesser für die quantitative Auswertung der Befunde. Schwankungen des Vergrößerungsmaßstabes bei der fotographischen Vergrößerung der Aufnahmen wurden durch einen mitgeführten internen Standart (Aufnahme eines Objectmikrometers) berücksichtigt (s. Bild Nr. 1).

Die in der Bildebene scharf abgebildeten Partikel wurden je nach ihrer Größe gruppenweise ausgezählt und die Resultate als jeweilige Größenverteilung protokolliert (s. Tabelle III a/b).

## 5. Automatische Partikelmessung

Partikelgrößen unterhalb 1 µm lassen sich mittels Streuung von Laser-Licht durch die Eigenbewegung (Brown'sche Molekularbewegung) der feinst dispergierten Teilchen sicher bestimmen.

Eine Reihe von Mischungen wurde mit einem nach diesem Prinzip arbeitenden Gerät quantifiziert (-Nano-Sizer, Coulter Electronics, Krefeld). Dieses Gerät zeigt den mittleren Teilchendurchmesser an. Es liefert außerdem eine relative Angabe über die Breite der Größenverteilung.

Im Hinblick auf die durch uns durchgeführten sehr speziellen Untersuchungen, stellten sich für das Gerät die Nachteile dar, daß die Zahl der gemessenen Teilchen unbekannt ist, eine Einordnung der gemessenen Teilchen in Klassen ihrer Größe nicht erfolgt, und Partikel oberhalb einer bestimmten Größe aufgrund zu geringer Eigenbewegung

überhaupt nicht gemessen werden.
Das Gerät wurde dennoch eingesetzt, um eine eventuell zu erwartende, durch die Betrachtung der Mikroaufnahmen nicht zu bestimmende Änderung des mittleren Teilchendurchmessers objectivieren zu können.

Außerdem bot das Gerät Handhabungsvorteile; es war leicht zu bedienen, es zeigte das Resultat schnell an und erwies sich als wenig störanfällig.

Die Genauigkeit der Methode wurde in einer Voruntersuchung durch 20 Einzelmessungen bestimmt. Bei einem mittleren Durchmesser von $\bar{x}$ = 297 nm ergab sich eine Standardabweichung s = $\pm$ 12,9 ( < 5 %). Die nachfolgenden Messungen wurden als Dreifachbestimmungen durchgeführt.

Bei den Untersuchungen mit Hilfe des Laser-Partikelzählgerätes wurden die Proben verdünnt, um eine für die Messungen geeignete Konzentration zu erzielen. Die Verdünnung betrug bei den Mischemulsionen A 1 und A 4 bzw. B 1 und B 4 jeweils 1:500, und bei den Mischemulsionen A 2 und A 3 bzw. B 2 und B 3 jeweils 1:250 (entsprechend einem Lipidgehalt von ungefähr 0,05 g/l in den verdünnten Proben). Die Verdünnung erfolgte mit Aqua ad injectabila, das zuvor über 0,22 µm-Filter filtriert worden war. Die so verdünnten Proben wurden in Küvetten mit der Schichtdicke d = 10 mm vermessen (s. Tabelle II .

## 6. Lagerung und Prüfzeitpunkte

Die Prüfungen wurden unmittelbar nach Herstellung der

Mischungen sowie ihrer Lagerung bei Raumtemperatur (20-25 °C) und Kühlschranktemperatur (5-10 °C) vorgenommen.

Die Meßzeitpunkte waren:

Bei den bei RT-gelagerten Mischemulsionen:0,24 und 48Std. nach dem Zubereiten der Mischungen.
Bei den kühlschrankgelagerten Mischemulsionen: 0,48 Std. und eine Woche nach dem Herstellen der Mischung.

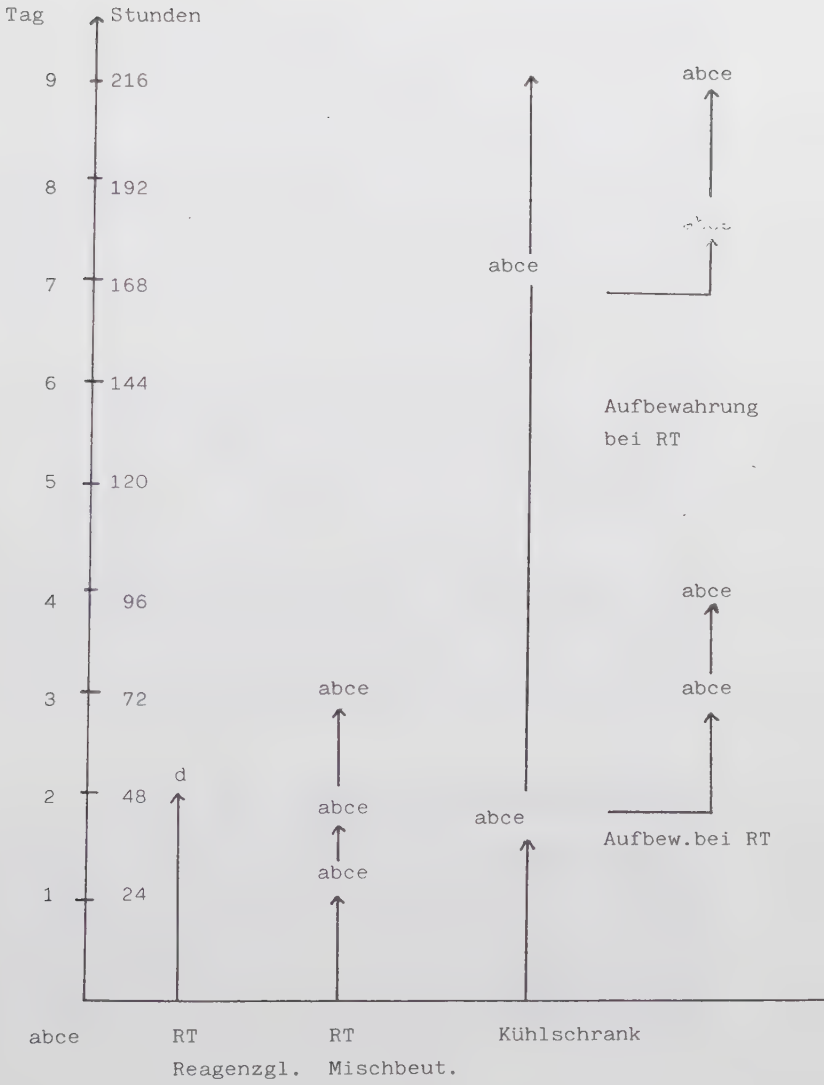
Ferner wurden die 48 Std. kühlgelagerten Prüfmuster im Anschluß daran 24 h und 48 h bei RT aufbewahrt und erneut einer Prüfung unterzogen.

In ähnlicher Weise erfolgte bei den eine Woche kühlgelagerten Prüfmustern eine zweite Untersuchung im Anschluß an die 48 h-Lagerung bei Raumtemperatur.

Die durchgeführten Prüfungen und Prüfzeitpunkte sind in dem nachstehenden Raster graphisch dargestellt.

Legende zu nebenstehendem Raster

a = Mikroskopische Untersuchung (Mischbeutel)
b = Makroskopische Untersuchung (Mischbeutel)
c = Automatische Partikelmessung
d = Mikroskopische Untersuchung der Aufrahmung (Reagenzgl.)
e = PH


Tag
Stunden
9
216
8
192
7
168
6
144
5
120
4
96
3
72
2
48
1
24
d
abce
abce
abce
abce
abce
abce
abce
abce
abce
Aufbewahrung
bei RT
Aufbew.bei RT
abce
RT
Reagenzgl.
RT
Mischbeut.
Kühlschrank

## IV. ERGEBNISSE

### A. PH-Wert

Unmittelbar nach dem Mischungsvorgang stellten sich je nach Art und Menge der einzelnen Komponenten geringfügige unterschiedliche PH-Werte ein.

Die Extremwerte lagen bei 5,56 und 6,21.

Während der Lagerung wurden nur ganz unbedeutende Änderungen des PH beobachtet. In der Regel zeigte sich eine abfallende Tendenz, wobei die größten Veränderungen im Anschluß an die erste Lagerungsperiode bei Raumtemperatur wahrgenommen wurden.

In einer Untersuchungsserie zeigte sich bei Lagerung ein Anstieg des PH, der von der gleichen Größenordnung wie der Abfall in den übrigen Untersuchungsserien war.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

### B. Automatische Partikelmessung

In allen Mischungen A 1 bis A 4, B 1 bis B 4 betrug zum Zeitpunkt T = 0 der mittlere Durchmesser der Fettröpfchen um 300 nm (Bereich 295-314). Für die Verteilungsbreite wurden Kennziffern zwischen 2 und 3 angezeigt.

Bei den gelagerten Mischungen konnten mit diesem Test-

system (automatische Partikelmessung) während des Beobachtungszeitraumes keine deutliche Änderung des mittleren Partikeldurchmessers gefunden werden (Bereich nach 1 Woche 8 °C + 48 h RT: 287-316). Auch die Verteilungsbreite hatte sich - abgesehen von geringen Schwankungen- nicht geändert.
Die aus drei Einzelbestimmungen gemittelten Resultate (mittlerer Teilchendurchmesser und Kennziffer der Verteilungsbreite) sind in der Tabelle 2 dargestellt.

C. Makroskopische Untersuchung

In keiner der geprüften Mischemulsionen wurden Farbveränderungen oder Ausflockungen beobachtet. Eine geringfügige Aufrahmung war unabhängig von Lagerungszeit und Temperatur in sämtlichen Mischbeuteln festzustellen. Die Aufrahmung konzentrierte sich ringförmig auf die Grenzzone zwischen Oberfläche der Emulsion, Behälterwand und überstehender Luft. Absonderungen von Öltröpfchen ("Fettaugen") traten weder an der Behälterwand noch auf der Oberfläche der Emulsion in Erscheinung.

Auch bei der Reagenzglasprobe ließen sämtliche Mischungen nach 48 h RT eine Aufrahmung erkennen. Das Volumen der Aufrahmung war jedoch gering und konnte wegen der ungleichen Verteilung (Film in der Mitte des Reagenzglases; etwas breitere Zone aufgrund der Adhäsion an der Reagenzglaswand) nicht quantifiziert werden. Das Volumen der Aufrahmung machte auf jeden Fall weniger als 0,2 ml, d. h. weniger als 2 % des geprüften Gesamtvolumens aus.

## D. Mikroskopische Untersuchung

### 1. Unverdünnte Fettemulsionen (Handelspräparate)

Die für die Versuche eingesetzten 20 %igen Fettemulsionen ließen eine Grundemulsion von ≤ 1 µm erkennen. Tröpfchen zwischen 1 und 2 µm wurden "vermehrt", Tröpfchen zwischen 2 und 4 µm "vereinzelt" beobachtet. Fettpartikel bis 5 µm waren "nachweisbar". Zwischen den eingesetzten Handelspräparaten bestand kein lichtmikroskopisch erkennbarer Unterschied (s. Bild 2 und 3).

### 2. Mit Aqua ad injectabila verdünnte Emulsionen

Verdünnungen von Lipofundin S 20 und Intralipid 20 % im gleichen Verhältnis wie in den Nährlösungen für die allgemeine parenterale Ernährung ließen im Reagenzglas nach 24 h eine geringfügige Aufrahmung in Form eines dünnen Filmes erkennen. Nach 48 h betrug das Volumen der Aufrahmung ca. 0,1 ml; an den weiteren Beobachtungszeitpunkten wurde sie auf maximal 0,2 ml geschätzt (72 S'd, 7 Tage).

Mikroskopisch wurden in der Aufrahmung nach 48 h, Grundemulsion ≤ 1 µm, vermehrt Fetttröpfchen zwischen 1 und 4 µm sowie vereinzelt Tröpfchen zwischen 4 und 5 µm beobachtet. Fetttröpfchen bis 10 µm waren nachweisbar, ferner zeigten sich Fetttröpfchen-Agglomerate. Unterschiede zwischen beiden Fettemulsionen wurden nicht gefunden, und auch kein deutlicher Einfluß der verschiedenen Lagerungstemperaturen.

Der Hauptanteil der Verdünnung mit Lipofundin zeigte unmittelbar nach dem Verdünnen eine Grundemulsion ≤ 1 µm, vermehrt Partikel zwischen 1 und 1,5 µm und vereinzelt Partikel zwischen 1,5 und 3 µm. Partikel bis 7 µm ließen sich nachweisen.
Nach 24 h und 48 h Lagerung bei RT waren keine Veränderungen zu erkennen. Nach einwöchiger Lagerung bei RT waren Fettröpfchen > 10 µm nachweisbar bei sonst unveränderten Verhältnissen.

Die Verdünnungen mit Intralipid bestanden aus einer Grundemulsion ≤ 1 µm, vermehrten Fettröpfchen zwischen 1 und 2 µm, vereinzelten Fettröpfchen zwischen 2 und 3 µm und nachweisbaren Partikeln bis 5 µm. Auch hier waren nach einwöchiger Lagerung Fettröpfchen über 10µm nachweisbar(Bild Nr. 3 und 4).

3. Nephrologische Nährlösungen (Aufrahmung aus dem Reagenzglas

Die mikroskopische Prüfung der bei der Reagenzglasprobe gewonnenen Aufrahmung führte in allen Fällen zu den gleichen Resultaten:

| | |
|---|---|
| Grundemulsion | 1 µm |
| "Vermehrt" | 1-3 µm |
| "Vereinzelt" | 3-5 µm |
| "Nachweisbar" | bis 8 µm |

Weder innerhalb der A- und B-Reihen noch zwischen A- und B-Reihen war bei der mikroskopischen Betrachtung

der Aufrahmung ein Unterschied nachzuweisen (Bild Nr. 6 und 7).

4. Nephrologische Nährlösungen (homogene Proben aus dem Mischbeutel

Unmittelbar nach Fertigung der Mischungen zeigt sich eine in Bezug auf die ursprüngliche Fettemulsion unveränderte Verteilung von Partikelgrößen.

Deutliche Veränderungen wurden auch im Verlauf der Beobachtungszeit nicht registriert. Geringfügige Schwankungen traten ohne bestimmte Tendenz in gleicher Weise während der Beobachtungszeit innerhalb einer Meßreihe, zwischen verschiedenen Meßreihen und zwischen identischen Mischungen bei der Wiederholung in Erscheinung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 a/b zusammengefaßt.

Von den Mischungen A 3 und B 3 (Mischungen zur vollständigen parenteralen Ernährung während Hämodialyse; verschiedene Handelspräparate) wurden Mikrobildaufnahmen quantitativ ausgewertet (s. Tabelle 4).

Sie führen zum gleichen Resultat weitgehend stabilder Verhältnisse während des Beobachtungszeitraumes und unbedeutender Abweichungen zwischen den Mischungen (s. Bild Nr. 8 - 17).

## IV.DISKUSSION

Zunächst wurde in den Mischbeuteln ein PH-Wert gefunden, der sich mit ca. 6,0 deutlich von dem PH der ursprünglichen Fettemulsion (ca. 7,5) unterschied.

Diese Änderung ist durch die zugesetzten Komponenten zu erklären, die z. T. eine beträchtliche Azidität aufweisen. So zeigten die Glucoselösungen einen PH zwischen 3 und 4, während die PH-Werte der Aminosäurenlösungen zwischen 6 und 7 lagen. Aufgrund der Pufferkapazität der Aminosäuren kommt es zur Gleichgewichtseinstellung auf die oben genannten Werte.

Da die Meßwertschwankungen bei der PH-Bestimmung in hochdispersen Öl-Wasser-Emulsionen, wie im vorliegenden Fall, bei $\pm$ 0,1 Einheiten liegen, sind die gefundenen innerhalb der untersuchten Systeme zu vernachlässigen.

Im allgemeinen kam es bei der Lagerung zu einem geringfügigen Absinken des PH, das eventuell mit einer Freisetzung unveresterter Fettsäuren zu erklären wäre. Eine durch die spezifischen Eigenschaften der Emulsion bedingte verzögerte Gleichgewichtseinstellung bietet sich als weitere Erklärungsmöglichkeit an. Paradoxerweise wurde in einer Serie auch ein leichter Anstieg des PH in der Anfangsphase der Lagerung beobachtet.

Der PH-Effekt wurde jedoch nicht speziell untersucht. Der PH wurde untersucht, da eine Gleichgewichtseinstellung von PH-Werten, die eine i.v.-Verabreichung nicht

verbietet, gewährleistet sein muß.

Weiter würde eine fortgesetzte PH-Änderung nach Herstellen der Mischungen eine chemische Reaktion anzeigen, z. B. Hydrolyse der Fette unter Freisetzung unveresterter Fettsäuren (PH-Abfall), wodurch eine weitere hydrolytische Freisetzung begünstigt würde (Autokatalyse) und so eine PH-bedingte Inkompatibilität auftreten könnte. Nach Herstellung der Mischung in Gang gekommene zeitabhängige Prozesse lassen sich aus dem Verhalten des PH-Wertes nicht ableiten.

Auch bei der makroskopischen Betrachtung ließen sich keine Hinweise für bedeutungsvolle, in der Mischung abgelaufene Reaktionen erhalten. Es kam insbesondere nicht zu Farbveränderungen, wie sie etwa bei der Bildung von "Maillard-Produkten" zu erwarten wären, und auch nicht zu groben Veränderungen des Emulsionscharakters.

Bei sämtlichen Mischungen zeigte sich jedoch sowohl im Reagenzglas als auch im Mischbeutel eine beginnende Aufrahmung. Eine vergleichbare Aufrahmung wurde bereits beim alleinigen Verdünnen der für die Untersuchungen herangezogenen Fettemulsionen auf die in den Substratmischungen vorliegenden Konzentrationen beobachtet.

Unter Aufrahmung wird die Anreicherung spezifisch leichterer Fettröpfchen in der obersten Schicht der Emulsion verstanden. In dieser Schicht kommt es dadurch zu einer dichteren Packung der Fettröpfchen als in der übrigen Emulsion; daher stellt die Aufrahmung eine Art "Emulsionskonzentrat" dar, was bei der Wertung der Resultate

vor allem im Hinblick auf vermehrtes Auftreten bestimmter Partikelgrößen in dieser Schicht zu berücksichtigen ist.

Wegen der dichteren Packung können die Fettröpfchen in der Aufrahmung leichter zu größeren Tropfen zusammenfließen. Ein Zusammenfließen, eine Koaleszenz, ist aber auch in der übrigen Emulsion möglich, wobei die gebildeten größeren Partikel aufgrund des Stokes'schen Gesetzes bevorzugt aufrahmen werden.

Bei fortgeschrittener Koaleszenz kann es zur Abscheidung von Öltropfen an der Gefäßwand oder auf der Emulsionsoberfläche kommen, oder sogar zur Ausbildung eines Ölfilmes. Im Extremfall kann die Emulsion "brechen" d. h. sich zwei miteinander nicht mehr mischbare Phasen bilden. Derartige Veränderungen waren in keinem Fall zu beobachten.

Die bei der Untersuchung zutage getretenene Aufrahmungen wurden auf weniger als 2 % des gesamten Emulsionsvolumens geschätzt. Durch Schütteln der Mischungen konnte wieder ein makroskopisch homogenes System hergestellt werden.

Bereits die unverdünnten Fettemulsionen zeigten bei lichtmikroskopischer Betrachtung eine gewisse geringgradige Heterogenität. Eingebettet in eine weitgehend homogen erscheinende Grundemulsion fanden sich einige wenige größere Teilchen.

Da eine genaue Quantifizierung der lichtmikroskopischen Befunde nicht möglich ist, wurde versucht, Abweichungen durch einen Beobachtungsraster faßbar zu machen.

Im Rahmen der durch diesen Raster vorgegebenen Grenzen war in einer Verdünnung der Fettemulsion im gleichen Verhältnis wie in den Substratmischungen unmittelbar nach der Herstellung keine geänderte Partikelverteilung nachweisbar. Nach einwöchiger Aufbewahrung der Verdünnung bei Raumtemperatur wurde dagegen eine Größenzunahme der Partikel in der Gruppe "vereinzelt" beobachtet.

Außerdem fand sich in der Aufrahmung aus diesen Verdünnungen nach 48 h RT-Lagerung eine Zunahme der Partikelgrößen in allen Gruppen.

Die durchgeführten Untersuchungen klären nicht, ob die in der Aufrahmung vermehrt nachweisbaren größeren Teilchen erst bei der Verdünnung gebildet wurden oder bereits in der Fettemulsion enthalten waren. Als solche könnten sie sich wegen der durch die Verdünnung herabgesetzten inneren Reibung des Systems bevorzugt in der Aufrahmung angereichert haben.

Die gleichen Verhältnisse wie in den eben beschriebenen Verdünnungen der Handelspräparate fanden sich aber auch in den Mischungen vor. Bei lichtmikroskopischer Betrachtung zeigte sich während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine Änderung im Hinblick auf die Größenverteilung der Fettröpfchen. Ebenso ließ die Analyse mit dem Partikelzählgerät keine Abweichung des mittleren Teilchendurchmessers gegenüber dem Teilchendurchmesser der ursprünglichen Fettemulsion erkennen.

Ein durch die Substrate Aminosäuren und Glucose hervorgerufener, über die Effekte wie bei der alleinigen Verdün-

nung hinausgehender Einfluß konnte hier nicht nachgewiesen werden.

Diese Aussage trifft jedoch nur auf die Kombination von Fett mit Aminosäuren und Glucose in dieser Form zu!

Aufgrund der von uns gemachten Erfahrungen mit den Mischemulsionen bei einer ganzen Reihe von Dialysepatienten (s. Tab. 6) können diese Mischlösungen zur Anwendung kommen. In keinem der bei uns angewandten Fälle zeigten sich irgendwelche Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitsreaktionen.

Bereits Kleinberger (7) hat bei der Ernährungstherapie schwer Leberinsuffizienter elektronenmikroskopisch nachgewiesen, daß bei Mischungen in Glasflaschen nach 24h Lagerung bei RT keine Größenzunahme der Fettpartikel gegenüber der verwendeten 20 %igen Intralipidlösung vor ihrem Zusatz zur Gesamtnährlösung auftritt. Er führt die gute Verträglichkeit der Gesamtnährlösung (8) darauf zurück, daß die verwendete Fettemulsion, die auch in der vorliegenden Arbeit mit untersucht wurde, von hoher Qualität ist, und daß durch die kontinuierliche Zufuhr der Nährlösung die Fettzufuhrrate mit 0,03 g/Kg KG weit unter der empfohlenen Zufuhrrate von 0,3-0,6 g/Kg KG/h bleibt.

Solassol et al. haben bereits 1970 damit begonnen, das Konzept der gemeinsamen Verabreichung von Fetten mit anderen Substraten im Rahmen der parenteralen Langzeiternährung zu realisieren (14). Diese Autoren haben bak-

teriologische, biologische und physiko-chemische Untersuchungen in ihren Nährlösungen, die auch die zur vollständigen parenteralen Ernährung notwendigen Elektrolyte enthielten, durchgeführt, und aufgrund der dabei erhobenen Befunde, keine Gründe gesehen, das Ernährungskonzept nicht in der vorgesehenen Form durchzuführen. Ihr Konzept wird ebenfalls durch ausgezeichnete klinische Resultate bestätigt (14).

Ebenso zeigten sich bei Joyeux et al. (6) keine Komplikationen bei der Verabreichung einer Glucose-Eiweiß-Fett-Mischung in einem wiederverwendbaren Siliconbeutel, auch nicht bei der Lagerung der Emulsion im Kühlschrank bis zu einem Monat.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und die Aussagen der angeführten Untersuchungen anderer Autoren bestätigen zusätzlich die von uns gemachten Erfahrungen bei einer Reihe von Dialysepatienten, bei denen bei und nach der Anwendung der Gesamtnährlösung, bestehend aus einem Aminosäurengemisch, Fettemulsion und einer Glucoselösung keinerlei Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Wenn sich auch ein Einfluß der Lagerungszeit in den vorliegenden Befunden nicht entscheident niederschlägt, sollten der durch die Untersuchungsbedingungen vorgegebene Sicherheitsspielraum nicht voll ausgeschöpft und die Mischungen nach Herstellung baldmöglichst zur Anwendung kommen. Eine längerfristige Aufbewahrung von Mischemulsionen, die aus bakteriologischen Gründen ohnehin problematisch erscheint, wäre erst nach entsprechender Ausdehnung des Beobachtungszeitraumes zu rechtfertigen.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Die von uns untersuchte Kompatibilität und Stabilität einer Glucose-Aminosäuren-Fettemulsion-Mischung ist von hohem Interesse für die Vereinfachung der Durchführung sowie der Effizienz einer parenteralen Ernährung in der Klinik, da sich durch die simultane Zufuhr mehrerer Substrate einseitige Stoffwechselbelastungen vermeiden lassen!
Da bisher nur wenige Untersuchungen auf diesem Gebiet vorhanden sind, befaßt sich die vorliegende Arbeit mit dieser Thematik. Dabei wurden die verschiedenen, für die parenterale Ernährung notwendigen, Mischlösungen mit einer Fettemulsion nach ihrer Mischung und verschiedenen Lagerungsbedingungen auf die Stabilität der Fettemulsion hin untersucht.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß die beiden in Deutschland verfügbaren Fettemulsionen mit Aminosäuren und Glucose in bestimmten Verhältnissen miteinander gemischt werden können, ohne daß Veränderungen der Emulsionsstabilität eintreten. Es traten keine Veränderungen der Fettröpfchengröße, Ausfällungen oder PH-Wertverschiebungen auf, die zu einer Gefährdung des Patienten führen könnten.

Die Befunde wurden nach mikroskopischer und makroskopischer Prüfung von Substratmischungen sowie durch Messung des mittleren Teilchendurchmessers der Fettröpfchen erhoben. Ebenso wurde der PH-Wert überprüft.

Es ergibt sich somit die Möglichkeit der Vereinfachung der parenteralen Ernährung dahingehend, daß man die drei Grundkomponenten zusammenmischen kann und kontinuierlich infundiert.

Die vorliegenden Resultate können nur auf die von uns untersuchten Mischungen und Mischungsverhältnisse mit den aufgeführten, industriell gefertigten Lösungen bezogen werden. Bei anderen Mischungen und Mischungsverhältnissen und Lösungen müßten die entsprechenden Untersuchungen erst durchgeführt werden.

## VI. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tabelle I

pH-Wert

Nährlösungen für die Nephrologie

| t: | $A_1$ | $A_2$ | $A_3$ | $A_4$ | $B_1$ | $B_2$ | $B_3$ | $B_4$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 6,00 | 6,02 | 6,21 | 6,07 | 5,64 | 5,91 | 6,15 | 5,68 |
| | 5,85 | 5,82 | 6,08 | 6,18 | 5,56 | 5,81 | 6,05 | 5,58 |
| 24h RT | 6,16 | 6,31 | 6,31 | 6,19 | 5,57 | 5,86 | 6,12 | 5,63 |
| | 5,71 | 5,71 | 6,03 | 6,13 | 5,45 | 5,79 | 6,01 | 5,55 |
| 48h RT | 6,14 | 6,25 | 6,32 | 6,19 | 5,55 | 5,82 | 6,07 | 5,64 |
| | 5,72 | 5,68 | 6,00 | 6,10 | 5,45 | 5,78 | 5,98 | 5,51 |
| 48h 8°C | 6,19 | 6,17 | 6,30 | 6,17 | 5,65 | 5,87 | 6,11 | 5,62 |
| | 5,78 | 5,74 | 6,09 | 6,12 | 5,48 | 5,77 | 6,09 | 5,66 |
| 48h 8°C | 6,15 | 6,14 | 6,34 | 6,15 | 5,62 | 5,83 | 6,08 | 5,60 |
| +24h RT | 5,88 | 5,70 | 6,04 | 6,15 | 5,44 | 5,69 | 6,02 | 5,52 |
| 48h 8°C | 6,16 | 6,13 | 6,28 | 6,21 | 5,56 | 5,81 | 6,07 | 5,61 |
| +48h RT | 5,78 | 5,80 | 6,05 | 6,14 | 5,42 | 5,71 | 5,99 | 5,51 |
| 1 Wo.8°C | 6,14 | 6,13 | 6,27 | 6,13 | 5,55 | 5,87 | 6,10 | 5,62 |
| | 5,74 | 5,79 | 6,00 | 6,10 | 5,52 | 5,79 | 6,04 | 5,58 |
| 1 Wo.8°C | 6,12 | 6,29 | 6,27 | 6,12 | 5,52 | 5,78 | 6,05 | 5,58 |
| +48h RT | 5,68 | 5,70 | 5,91 | 6,03 | 5,49 | 5,75 | 6,01 | 5,54 |

Tabelle IIa

Automatische Partikelbestimmung (200 - 600 nm)
Nährlösungen für die Nephrologie

| t: | $A_1$ | $A_2$ | $A_3$ | $A_4$ |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 310 (2,3) | 300 (2,3) | 309 (2,7) | 309 (2) |
| 24h RT | 303 (3) | 324 (2,7) | 314 (3) | 309 (2,7) |
| 48h RT | 310 (1,7) | 323 (2,7) | 317 (2,7) | 305 (2,7 |
| 48h 8°C | 307 (2) | 316 (2,3) | 318 (2,7) | 319 (2,3) |
| 48h 8°C +24h RT | 322 (2,3) | 314 (2,3) | 323 (2,3) | 318 (3) |
| 48h 8°C +48h RT | 313 (2) | 306 (3) | 306 (3) | 311 (2,3) |
| 1 Wo. 8°C | 313 (3) | 306 (27) | 312 (2,3) | 308 (2,7) |
| 1 Wo. 8°C +48h RT | 314 (2,3) | 296 (3) | 310 (3) | 316 (2,7) |

angegeben sind der mittlere Partikeldurchmesser in nm und - in Klammer - die Kennziffer der Verteilungsbreite (jeweils aus drei Einzelbestimmungen)

Intralipid verdünnt 324 (3)
323 (3)
Lipofundin verdünnt 311 (3)
292 (2,5)

Tabelle IIb

Automatische Partikelbestimmung (200 - 600 nm)
Nährlösungen für die Nephrologie

| t: | $B_1$ | $B_2$ | $B_3$ | $B_4$ |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 295 (2,3) | 301 (2,3) | 301 (2,3) | 296 (2,7) |
| 24h RT | 289 (2,3) | 303 (3) | 291 (2,3) | 294 (2,3) |
| 48h RT | 291 (3) | 292 (2,7) | 288 (2,7) | 296 (2,7) |
| 48h 8°C | 294 (2) | 294 (2) | 290 (2) | 296 (2) |
| 48h 8°C +24h RT | 297 (2,7) | 292 (2,3) | 294 (2,7) | 298 (2,7) |
| 48h 8°C +48h RT | 310 (3) | 298 (2,7) | 297 (2,7) | 298 (2) |
| 1 Wo. 8°C | 299 (2,3) | 298 (2,3) | 292 (2,3) | 295 (2,3) |
| 1 Wo. 8°C +48h RT | 291 (2) | 287 (2,3) | 290 (2) | 290 (2) |

angegeben sind der mittlere Partikeldurchmesser in nm und - in Klammer - die Kennziffer der Verteilungsbreite (jeweils aus drei Einzelbestimmungen)

Intralipid verdünnt 324 (3)
323 (3)
Lipofundin verdünnt 311 (3)
292 (2,5)

Tabelle IIIa

Nährlösungen für die Nephrologie
Mikroskopische Untersuchung

| t: | | $A_1$ | $A_2$ | $A_3$ | $A_4$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 0 | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | → 5 | → 4 | → 6 | → 6 |
| 24 h RT | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | → 5 | → 4 | → 6 | → 6 |
| 48 h RT | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | → 6 | → 5 | → 5 | → 5 |
| 48 h 8 °C | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | → 6 | → 5 | → 5 | → 5 |
| 48 h 8 °C + 24 h RT | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | → 5 | → 5 | → 4 | → 6 |
| 48 h 8 °C + 48 h RT | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | → 5 | → 5 | → 4 | → 5 |
| 1 Wo. 8 °C | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | → 5 | → 5 | → 5 | → 6 |
| 1 Wo. 8 °C + 48 h RT | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | → 5 | → 5 | → 4 | → 6 |

Tabelle IIIb

Nährlösungen für die Nephrologie

Mikroskopische Untersuchung

| t: | | $A_1$ | $A_2$ | $A_3$ | $A_4$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 0 | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | + 5 | + 4 | + 6 | + 4 |
| 24 h RT | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | + 5 | + 5 | + 5 | + 5 |
| 48 h RT | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | + 5 | + 5 | + 5 | + 5 |
| 48 h 8 °C | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | + 5 | + 5 | + 5 | + 5 |
| 48 h 8 °C + 24 h RT | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | + 5 | + 6 | + 5 | + 5 |
| 48 h 8 °C + 48 h RT | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | + 5 | + 5 | + 5 | + 6 |
| 1 Wo. 8 °C | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | + 5 | + 5 | + 6 | + 6 |
| 1 Wo. 8 °C + 48 h RT | GE | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 | ≤ 1 |
| | verm. | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| | vereinz. | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| | nachwb. | + 6 | + 6 | + 5 | + 6 |

Tabelle IVa

Quantitative Auswertung der Mikrobildaufnahmen von 2 repräsentativen Mischungen zur vollständigen PE während Hämodialyse

| Mischung | Ø (µm) | 0 h An- zahl | 0 h % | 24 h RT An- zahl | 24 h RT % | 48 h RT An- zahl | 48 h RT % | 48 h 8 °C An- zahl | 48 h 8 °C % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $A_3$ | < 1 | 504 | 78,5 | 531 | 81,5 | 614 | 83,4 | 558 | 82,3 |
| | 1 - 1,5 | 135 | 21 | 118 | 18,2 | 121 | 16,4 | 119 | 17,6 |
| | 1,5 - 2 | 3 | 0,5 | 2 | 0,3 | 1 | 0,1 | 1 | 0,1 |
| | 2 - 2,5 | / | / | / | / | / | / | / | / |
| $B_3$ | < 1 | 451 | 77,7 | 544 | 83 | 476 | 17,2 | 354 | 76,5 |
| | 1 - 1,5 | 123 | 21,2 | 104 | 15,8 | 124 | 20,6 | 105 | 22,7 |
| | 1,5 - 2 | 4 | 0,7 | 8 | 1,2 | 1 | 0,1 | 4 | 0,8 |
| | 2 - 2,5 | 2 | 0,35 | / | | / | / | / | / |

Tabelle IVb

Quantitative Auswertung der Mikrobildaufnahmen von 2 repräsentativen Mischungen zur vollständigen PE während Hämodialyse

| Mischung | Φ (µm) | 48 h 8°C +24 h RT | | 48 h 8°C +48 h RT | | 1 Wo. 8 °C | | 1Wo.8 °C +48 h RT | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | An zahl | % | An- zahl | % | An- zahl | % | An- zahl | % |
| $A_3$ | < 1 | 646 | 81 | 589 | 78,7 | 396 | 72,5 | 427 | 74,4 |
| | 1 - 1,5 | 147 | 18,5 | 158 | 21,2 | 147 | 26,9 | 143 | 24,9 |
| | 1,5 - 2 | 2 | 0,3 | 1 | 0,1 | 2 | 0,4 | 4 | 0,7 |
| | 2 - 2,5 | 2 | 0,3 | / | / | 1 | 0,2 | / | / |
| $B_3$ | < 1 | 415 | 79,7 | 424 | 78,5 | 420 | 75,7 | 412 | 74,4 |
| | 1 - 1,5 | 133 | 23,9 | 110 | 20,4 | 130 | 23,4 | 132 | 23,8 |
| | 1,5 - 2 | 5 | 0,9 | 4 | 0,7 | 4 | 0,7 | 9 | 1,6 |
| | 2 - 2,5 | 3 | 0,5 | 2 | 0,3 | 1 | 0,2 | 1 | 0,2 |

Tabelle V:

Unverträglichkeitsreaktionen bei Dialysepatienten

| Unverträglichkeits-reaktionen | B.M.67J w. | J.H.66J m. | A.W.43J m. | E.K.43J m. | N.Ö.33J w. | M.K.45J w. | O.Sch.48J m. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blutdruck | n.B. | n.B. | n.B. | n.B. | n.B. | n.B. | n.B. |
| Puls | n.B. | n.B. | n.B. | n.B. | n.B. | n.B. | n.B. |
| Temperatur | o.B. | o.B. | o.B. | o.B. | o.B. | o.B. | o.B. |
| Dyspnoe | - | - | - | - | - | - | - |
| Übelkeit | - | - | - | - | - | - | - |
| Erbrechen | - | - | - | - | - | - | - |
| Schwindel | - | - | - | - | - | - | - |
| Schmerzen | - | - | - | - | - | - | - |

n.B. = Normbereich, o.B. = ohne Befund, - = nicht aufgetreten
Inf.: 250 ml EAS + 500 ml 50 % Glucose + 100 ml Intralipid 20 %

Tabelle VI

Protokoll zur halbquantitativen Auswertung der mikroskopischen Befunde

| | | |

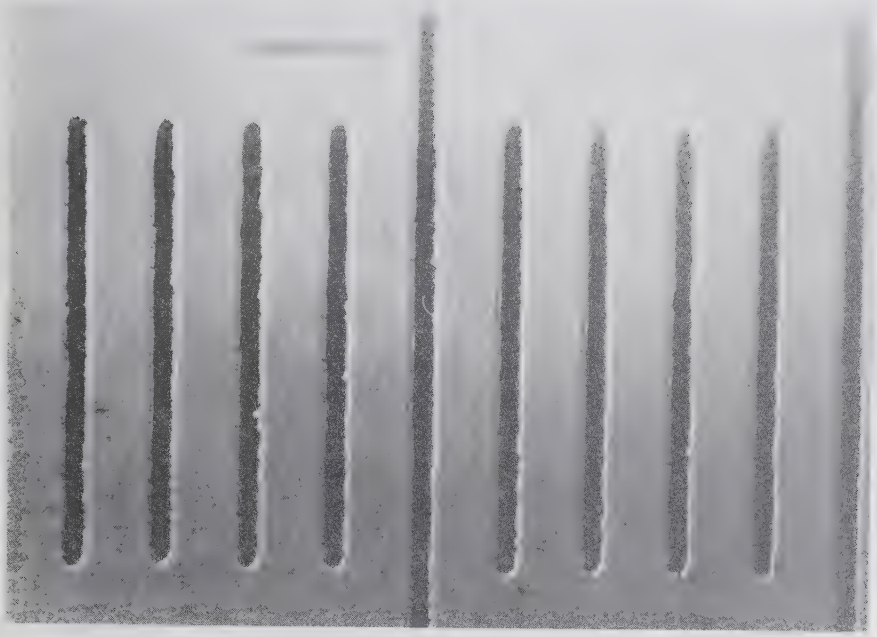


Bild Nr. 1:
Objectmikrometer
als Eichscala
Vergrößerung 1250
1 mm = µm

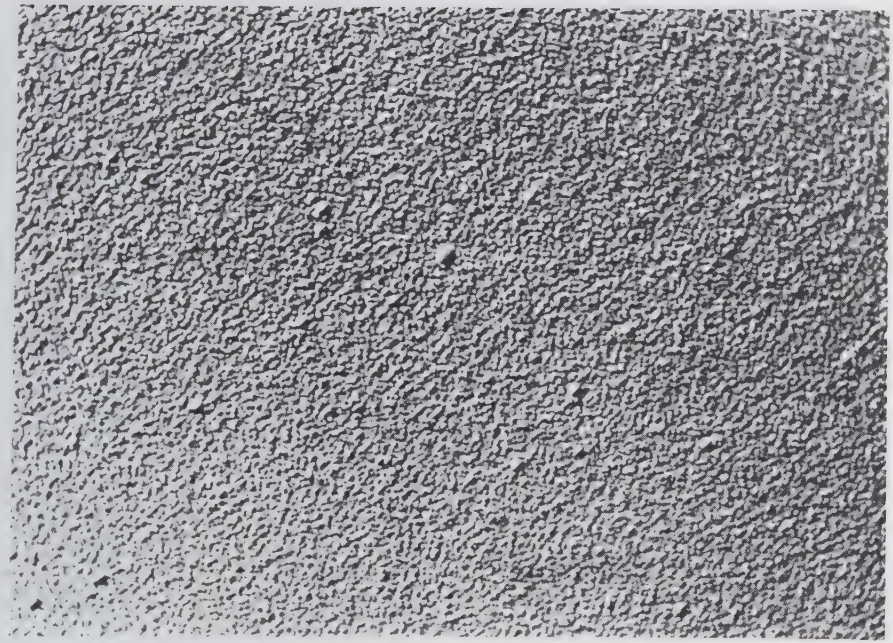


**Bild Nr. 2:**
Vergrößerung 1250
Intralipid 20 %
Unverdünnt

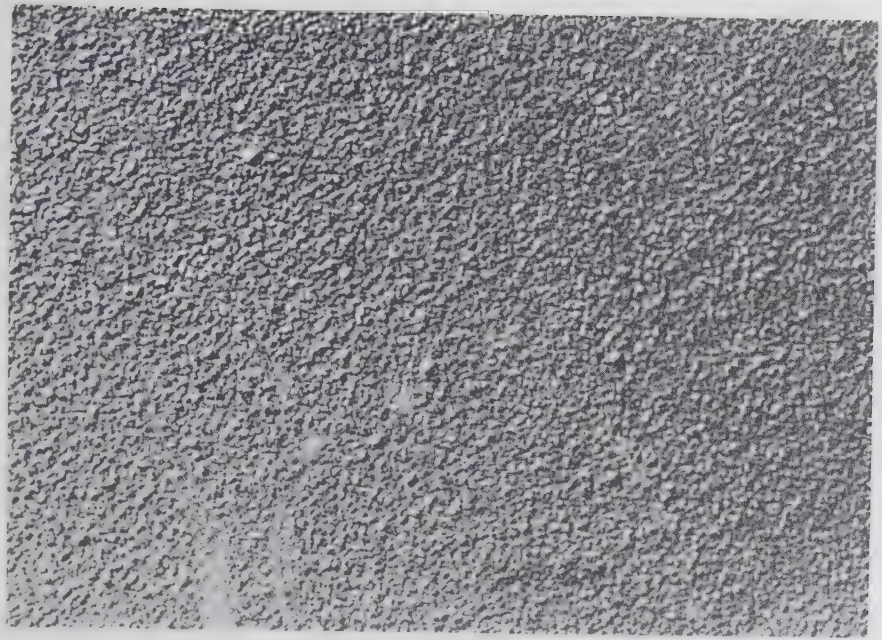


**Bild Nr. 3:**
Vergrößerung 1250
Lipofundin S 20
Unverdünnt

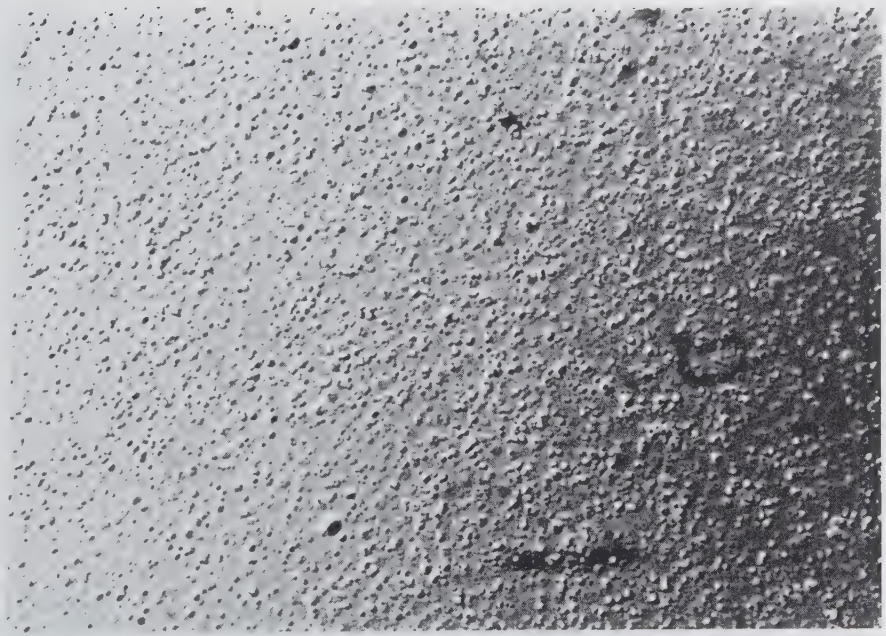


**Bild Nr. 4:**
Vergrößerung 1250
Intralipid 20 %
Verdünnt 1:500

Bild Nr. 5
Vergrößerung 1250
Lipofundin S 20
Verdünnt mit Aqua
ad inf. 1:500

**Bild Nr. 6:**
Vergrößerung 1250
Lösung A 1
1 Woche 8 °C
Aufrahmung
Verdünnt 1:500

Bild Nr. 7:
Vergrößerung 1250
Lösung B 1
nach der Herstel-
lung
Aufrahmung
Verdünnung 1:900

**Bild Nr. 8:**
Vergrößerung 1250
Lösung A 1
1 Woche 8 °C
Verdünnt 1:500

Bild Nr. 9:
Vergrößerung 1250
Lösung B 1
1 Woche 8 °C
Verdünnt 1:500

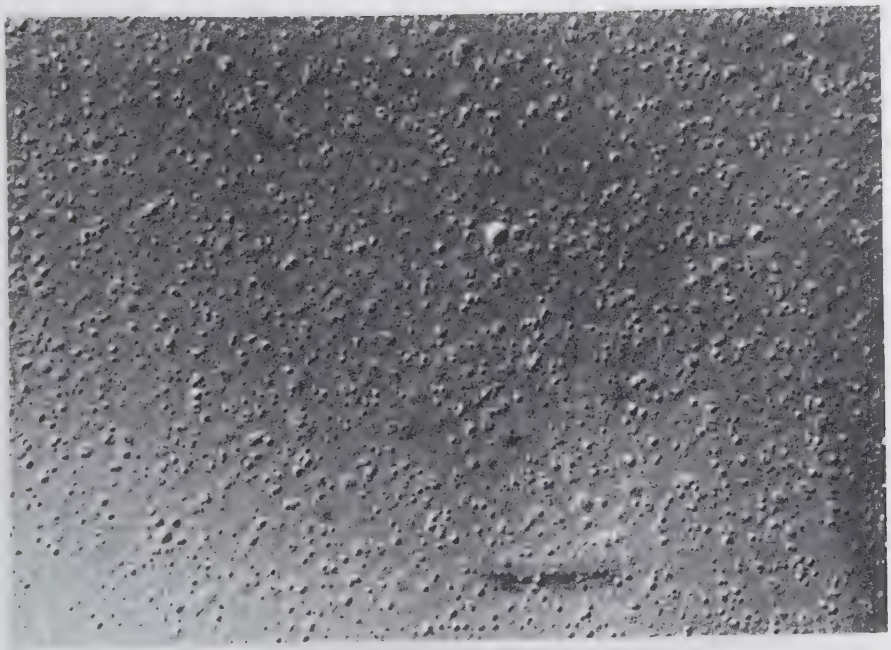


**Bild Nr. 10:**
Vergrößerung 1250
Lösung A 2
Nach Herstellung
bei RT
Verdünnt 1:250

**Bild Nr. 11:**
Vergrößerung 1250
Lösung B 2
Nach Herstellung
bei RT
Verdünnt 1:250

**Bild Nr. 12:**
Vergrößerung 1250
Lösung A 3
Nach Herstellung
bei RT
Verdünnt 1:250

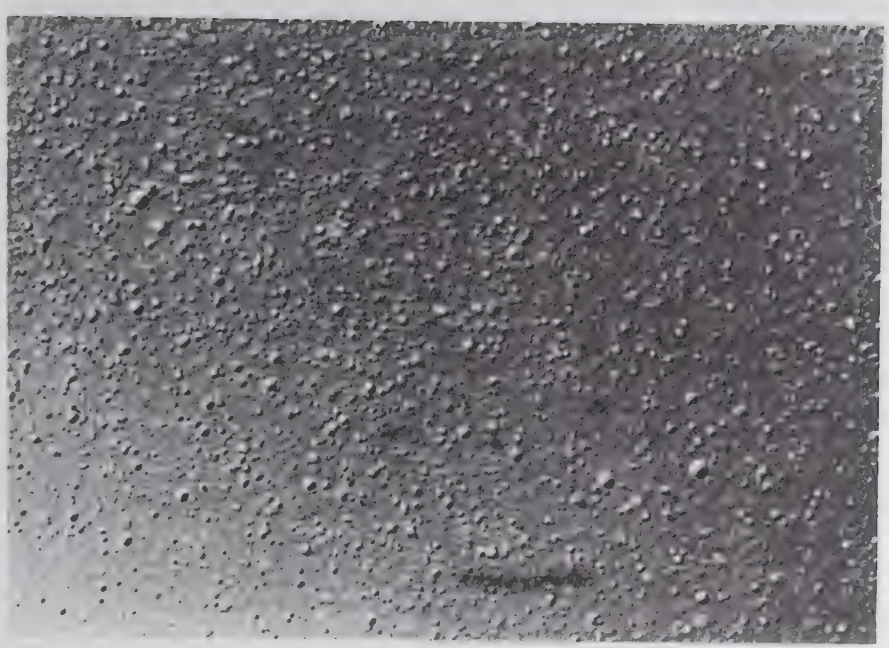


**Bild Nr. 13:**
Vergrößerung 1250
Lösung B 3
Nach Herstellung
bei RT
Verdunnt 1:250

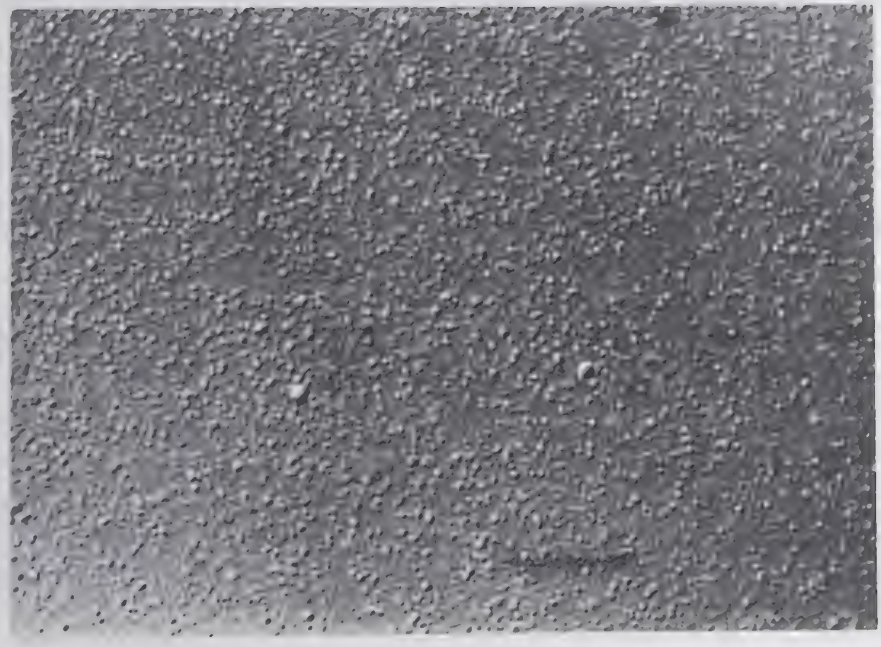


**Bild Nr. 14:**
Vergrößerung 1:1?
Lösung A 4
Nach Herstellung
bei RT
Verdünnt 1:500

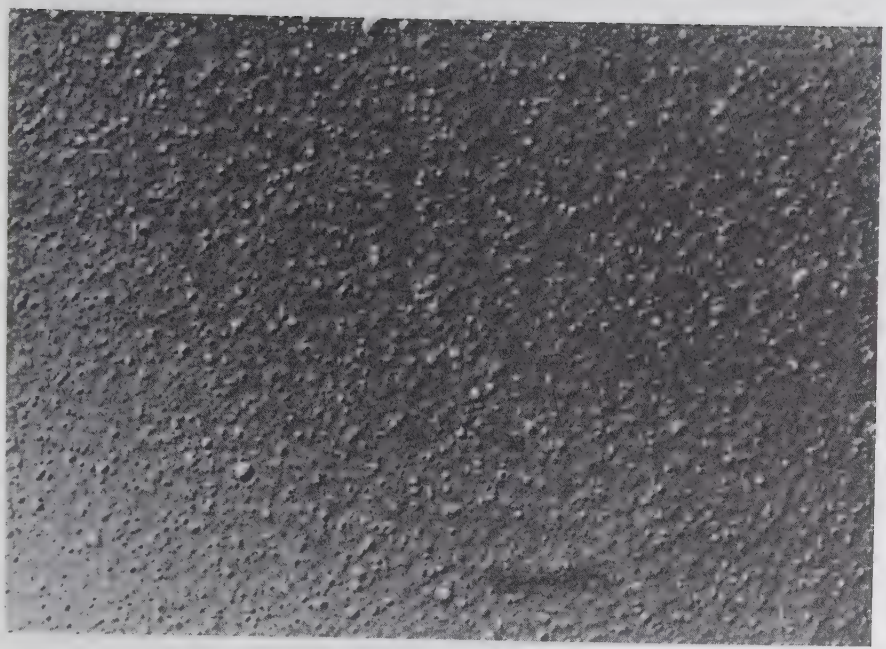


**Bild Nr. 15:**
Vergrößerung 1250
Lösung B 4
Nach Herstellung
bei RT
Verdünnt 1:500

**Bild Nr. 16:**
Vergrößerung 1250
Lösung B 3
48 Stunden 8 °C
Verdünnt 1:30

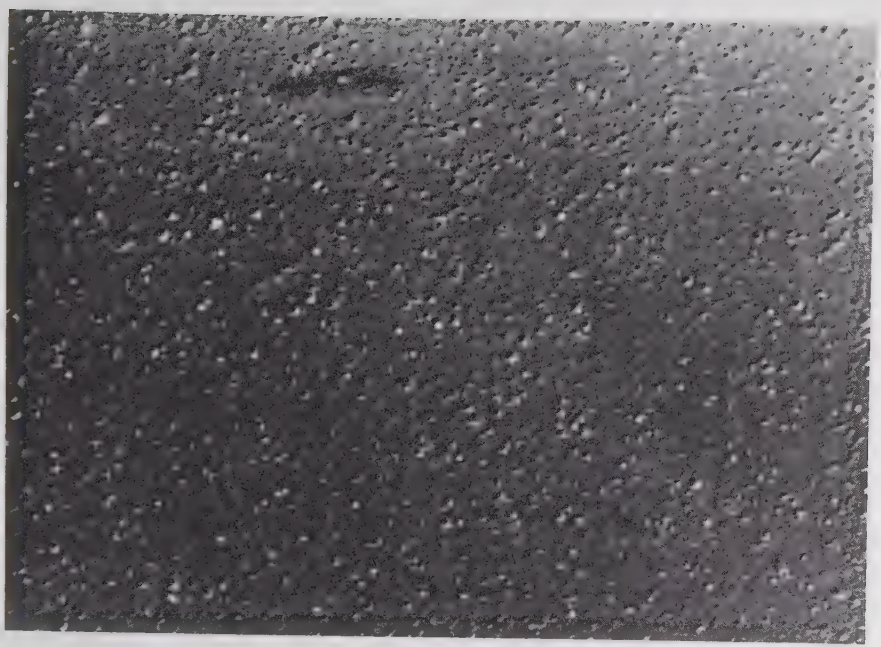


Bild Nr. 17:
Vergrößerung 1250
Lösung A 3
48 Stunden 8°C
Verdünnt 1:250

## VII. LITERATURVERZEICHNIS


1. Ahnefeld, F.E., Schmitz, J.E. Risiken der Infusionstherapie. Beiträge zur Infusionstherapie und Klinische Ernährung, Forschung und Praxis, Bd. 5, Karger (1980) S. 49 - 54

2. Bassler, K.H., Olbermann, M. Künstliche Ernährung Interne Intensivmedizin Thieme (1980) S. 85 - 103

3. Eckert, J. Bedarf und Verwertung von Fetten. Parenterale Ernährung Infusionstherapie II Klinische Anästhesiologie und Infusionstherapie. Springer (1974) S. 98

4. Förster Energieträger in der parenteralen Ernährung, Kohlenhydrat-Fett-Alkohol. Der Internist 19, Springer (1978) S. 2 - 19

5. Gofferje, H.
Parenterale Ernährung
Travenol Schriftenreihe 2
Schattauer (1978)

6. Joyeux, H.
Organization and Operation of the Artificial Nutrition Unit.
Beiträge zur Infusionstherapie
Klinische Ernährung,Forschung und Praxis Bd. I
Parenterale Ernährung
Karger (1978)
S. 239 pp

7. Kleinberger, G.
Ernährungstherapie bei schwerer Leberinsuffizienz.
Klinische Ernährung III.
Zuckschwert (1978)
S. 115 pp

8. Kleinberger, G., Dremel, Gaßner, Lochs, Pickler
Parenterale Ernährung bei internistischen Intensivpatienten.
Der Krankenhausarzt 54.
Braun (1981)
S. 20 - 32

9. Kluthe, R.
Probleme der Parenteralen Ernährung. Ernährung und Sondenernährung bei Nierenkrankheiten.
Der Internist 18, Springer (1978)
S. 79 - 87

10. Kult, J.
Einsatz von Fettemulsionen in der Nephrologie.
Band I
Beiträge zur Infusionstherapie und Klinische Ernährung,Forschung und Praxis.Karger (1978)
S. 137 - 150

11. Reinhold, E.W.,Ruft,P.A., Davis, T.R.
Untersuchungen zur Verträglichkeit einer i.v. Fettemulsion (Fe S 15) bei Beagle Hunden.
Sonderdruck aus B 6 Infusionstherapie und Klinische Ernährung,Forschung und Praxis
Okt. (1971)

12. Sailer, D.
Fettemulsionen in der Parenteralen Ernährung
Der Klinikarzt 8, Springer (1978)
S. 129 - 134

13. Schmitz, J.E.,Ahnefeld,F.E.
Grundlagen der Infusionstherapie.
Beiträge zur Infusionstherapie und Klinische Ernährung,Forschung und Praxis.
Bd. 5. Karger (1980)
S. 1 - 2

14. Solassol, Cl., Joyeux, H. Artificial Gut in Gastrointestinal Cancer. Beiträge zur Infusionstherapie Band I. Parenterale Ernährung Karger (1978) S. 178 pp

Besonderen Dank schulde ich Herrn Privatdozent Dr. med. J. Kult für die Überlassung des Themas, seine stets unermüdliche Hilfe in sachlichen Fragen und seine Bemühungen um den Fortgang der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Kochsiek, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Weiterhin bedanke ich mich bei der Firma B. Braun Melsungen für die Anfertigung der Mikroblitzaufnahmen und der Überlassung der Laborgeräte.

# LEBENSLAUF

Am 25.06.1950 wurde ich als Sohn des Offiziers Werner Bachtler und seiner Ehefrau Marianne, geb. Hötte in Neustadt/Weinstraße geboren.

Ich besuchte die dortige Volksschule bis zur 3. Klasse und wechselte dann aufgrund der Versetzung meines Vaters auf die Grundschule Bremen St. Magnus über.

Nach der neuerlichen Versetzung meines Vaters nach Zweibrücken/Pfalz wechselte ich auf das dortige mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium über, wo ich auch im Mai 1971 das Abitur ablegte.

Im Mai 1972 begann ich das Medizinstudium an der Universität Würzburg, legte im SS 1975 das Physikum ab, und beendete im WS 1979 das Studium mit der erfolgreichen Ablegung des 3. Teils der Ärztlichen Prüfung.

Seit November 1979 arbeite ich als Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik am Caritaskrankenhaus Bad Mergentheim.

Horst Bachtler